

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-104796

(43)Date of publication of application : 07.04.1992

(51)Int.CI.

C12P 19/38  
// C07H 19/073  
C07H 19/173

(21)Application number : 02-223063

(71)Applicant : TAIHO YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 24.08.1990

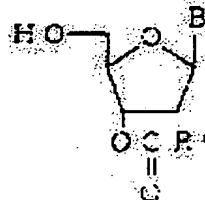
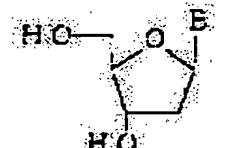
(72)Inventor : NOZAKI KENJI  
KAMIMURA ATSUSHI  
YAMASHITA JUNICHI  
YASUMOTO SANJI

## (54) METHOD FOR SELECTIVELY ACYLATING 2'-DEOXYNUCLEOSIDES

## (57)Abstract:

PURPOSE: To simply prepare an acylated Z'-deoxynucleoside useful as an intermediate for preparing drugs by reacting a Z'-deoxynucleoside with an acyl-donor in the presence of a lypase in an aprotic polar etheric solvent.

CONSTITUTION: A compound of formula I [B is (substituted) nucleic acid base] is reacted with a compound of formula II (R1 is 1-10C alkyl; R2 is 1-10C alkylcarbonyl, vinyl) in the presence of lypase preferably in an amount of 2-3 equivalents (per equivalent of the nucleotide of formula I) in an aprotic polar etheric solvent (e.g. THF) to provide the objective compound of formula III.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

## ⑫ 公開特許公報 (A)

平4-104796

⑬ Int. Cl. 5

C 12 P 19/38  
// C 07 H 19/073  
19/173

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)4月7日

8214-4B  
7822-4C  
7822-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

## ⑭ 発明の名称 2'-デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法

⑮ 特 願 平2-223063

⑯ 出 願 平2(1990)8月24日

⑰ 発明者 野崎 研二 埼玉県本庄市駅南1-8-21-105  
 ⑰ 発明者 上村 敦彦 埼玉県本庄市小島4-4-40  
 ⑰ 発明者 山下 純一 埼玉県本庄市朝日町3023-9  
 ⑰ 発明者 安本 三治 埼玉県本庄市前原2-8-19  
 ⑰ 出願人 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27  
 ⑰ 代理人 弁理士 田村 岩

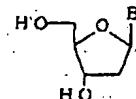
## 明細書

## 1. 発明の名称

2'-デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式

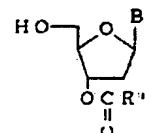


(1)

(式中、Bは置換又は非置換核糖基を示す)で表わされる2'-デオキシヌクレオシド類に一般式



(式中、R'は炭素数1~10のアルキル基、Rは炭素数1~10のアルキルカルボニル基又はビニル基を示す)で表わされるアシル供体体を非プロトノ性極性エーテル溶媒中、リバーゼの存在下反応させ、一般式



(3)

(式中、B及びR'は前記と同一の意味を示す)で表わされる化合物に導くことを特徴とする2'-デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明はリバーゼによる2'-デオキシヌクレオシド類の糖部2'-脱水酸基の選択的アシル化方法に關し、本発明により製造される2'-デオキシヌクレオシド類は医薬品の製造中間体として有用である。

## (従来の技術)

ヌクレオシド類の糖部水酸基の一般的保護基としてアシル基が汎用される。ヌクレオシド類の糖部水酸基のアシル化に酢酸が使用された例としてはジメチルホルムアミド中で、バシリスサブチ

リス(*Bacillus subtilis*)由来のプロテアーゼをクリジン、アデノシンのアシル化に用いた報告(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 第110巻 1988年 第584頁)、ジノチルホルムアミド中、シユードモナス フルオレツセンス由来のリバーゼを用いて2'-デオキシ-1-ヒドロキシヌクレオシドのアシル化を行った報告(テトラヘドロン レターズ 第30巻 1989年第3817頁)及び改変型プロテアーゼを用い、ジノチルホルムアミド中、スクレオシド類のアシル化を行った報告(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 第112巻 1990年第945頁)等があるが、それらはいずれも糖部1級水酸基に選択的に、もしくは1級、2級両水酸基に効率的にアシル基が導入される報告であり、糖部2級水酸基の選択的アシル化についての記載はない。

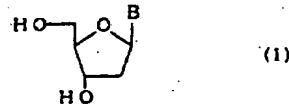
## (発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、酵素を用いた簡便でかつ容易な2'-デオキシヌクレオシド類の糖部2級水酸

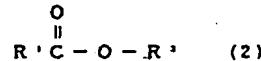
基の選択的アシル化方法を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

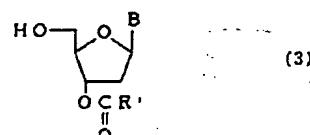
本発明は一般式



(式中、Bは置換又は非置換核糖基を示す)で表わされる2'-デオキシヌクレオシド類に一般式



(式中、R'は炭素数1~10のアルキル基、R<sup>2</sup>は炭素数1~10のアルキルカルボニル基又はビニル基を示す)で表わされるアシル供与体を非プロトン性極性エーテル溶媒中、リバーゼの存在下反応させ、一般式



本反応溶媒の非プロトン性極性エーテルとしては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は10~30℃の範囲が適用でき、25℃附近が好適である。反応時間は18~48時間で終了し、好収率で目的物を得ることができる。一般式(2)で表わされるカルボン酸無水物又はカルボン酸ビニルエステルの使用割合は一般式(1)で表わされるスクレオシド類1当量に対し、2~5当量、好ましくは2~3当量使用する。リバーゼの使用割合は一般式(1)で表わされるスクレオシド類の重量に対し0.5~3倍重量、好ましくは等重量使用する。

本反応で得られた化合物は、通常の分離手段、抽出、分液、濃縮、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により單離精製することができる。

## (実施例)

以下に本発明の実施例を示す。

## 実施例1

2'-デオキシ-5-フルオロクリシン 250mg(1

特開平4-104796 (3)

neole) 及び酢酸ビニル 300mg(3 mmole)をジオキサン 10mLに溶解し、次いで、リバーゼPS(天野製薬) 250mgを加え、室温で一夜攪拌放置した。反応が終了したことを液体クロマトグラフィーで確認した後、酵素を減圧下、伊取し、沪液を酢酸エチル 20mL、水 30mLで水洗抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、カラムクロマトグラフィーにより単離精製(溶出液 ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1)することにより目的物である 3'-アセチル-2'-デオキシ-5'-フルオロウリジン 180mg(収率80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

2.08 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)  
2.20~2.40 (2H, m, H-2')  
3.50~3.70 (2H, m, H-5')  
3.90~4.10 (1H, br, H-4')  
5.10~5.31 (2H, br, H-3', 5'-OH)  
6.16 (1H, t, H-1')  
8.21 (1H, d, H-6)

実施例2

出発原料として 5,5,5-トリフルオロオロチミジン

3.55~3.75 (2H, m, H-5')  
3.80~4.08 (1H, m, H-4')  
5.05~5.40 (2H, br, H-3', 5'-OH)  
6.12 (1H, t, H-1')  
8.33 (1H, s, H-6)

実施例4

出発原料として 2'-デオキシアデノシン及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により 3'-アセチル-2'-デオキシアデノシンを収率80%を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
2.10 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)  
2.30~2.60 (2H, m, H-2')  
3.48~3.72 (2H, m, H-5')  
3.92~4.20 (1H, br, H-4')  
5.20~5.55 (2H, br, H-3', 5'-OH)  
6.35 (1H, t, H-1')  
7.32 (2H, s, -NH<sub>2</sub>)  
8.12 (1H, s, H-8)  
8.32 (1H, s, H-2')

及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により 3'-アセチル-5,5,5-トリフルオロオロチミジンを収率80%を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
2.06 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>)  
2.20~2.50 (2H, m, H-2')  
3.52~3.75 (2H, m, H-5')  
4.00~4.19 (1H, br, H-4')  
5.08~5.40 (2H, br, H-3', 5'-OH)  
6.08 (1H, t, H-1')  
8.62 (1H, d, H-6)  
11.80 (1H, brs, N3-H)

実施例3

出発原料として 2'-デオキシ-5-ブロモウリジン及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により 3'-アセチル-2'-デオキシ-5-ブロモウリジンを収率40%を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
2.05 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)  
2.15~2.40 (2H, m, H-2')

実施例5

2'-デオキシウリジン 228mg(1mmole)及び無水カブロン酸 280mg(3mmole)をジオキサン 10mLに溶解し、次いでリバーゼPS(天野製薬) 228mgを加え、室温で一夜攪拌放置した。酵素を減圧下、伊取し、沪液を酢酸エチル 20mL、水 30mLで水洗抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、カラムクロマトグラフィーにより単離精製(溶出液 ヘキサン : 酢酸エチル = 1:2)することにより目的物である 3'-ヘキサメチル-2'-デオキシウリジン 130mg(収率40%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
0.84 (3H, s, -CH<sub>3</sub>)  
1.10~1.75 (6H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-)  
2.10~2.40 (4H, m, H-2', -CH<sub>2</sub>CO-)  
3.50~3.70 (2H, m, H-5')  
3.85~4.05 (1H, br, H-4')  
5.10~5.30 (2H, br, H-3', 5'-OH)  
5.85 (1H, d, H-5)

6.14 (1 H, t, H - 1')

7.84 (1 H, d, H - 6)

11.20 (1 H, brs, N 3 - H)

## 実施例 6

出发原料として 5,5,5-トリフルオロチミジン及び無水カブロン酸を用いた以外は実施例 5 と同様の操作により 3'-ヘキサノイル-5,5,5-トリフルオロチミジンを収率94%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm0.86 (3 H, s, -CH<sub>3</sub>)1.00~1.85 (6 H, s, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)2.05~2.80 (4 H, s, H - 2', -CH<sub>2</sub>CO -)

3.55~3.70 (2 H, s, H - 5')

3.80~4.03 (1 H, br, H - 4')

5.10~5.30 (2 H, br, H - 3', 5'-OH)

6.08 (1 H, t, H - 1')

8.70 (1 H, d, H - 6)

11.80 (1 H, br, N 3 - H)

## 実施例 7

溶媒としてテトラヒドロフランを用いた以外は

実施例 1 と同様の操作により 3'-アセチル-2'-デオキシ-5-フルオロウリクリンを収率72%で得た。尚、<sup>1</sup>H-NMRの値は実施例 1 の化合物と同じである。

(以上)

出 原 人 大島薬品工業株式会社

代 理 人 弁理士 田 村 雄